

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

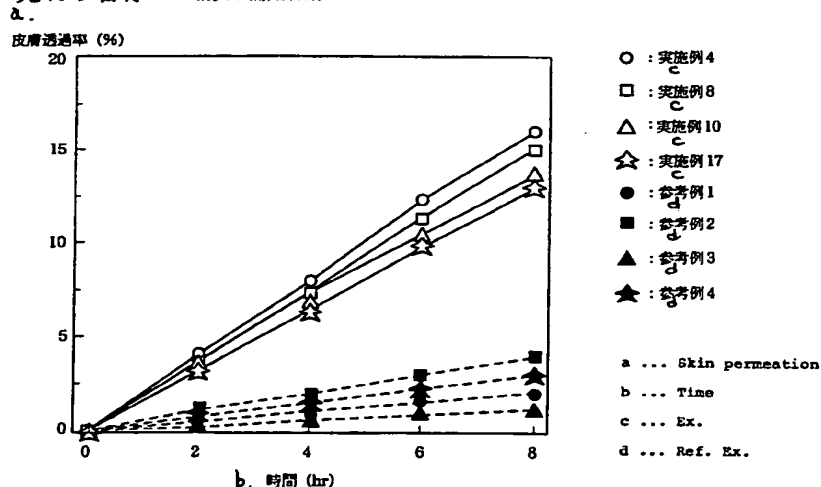


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/19, 31/215, 9/70		A1	(11) 国際公開番号 WO 93/04677
			(43) 国際公開日 1993年3月18日 (18.03.1993)
(21) 国際出願番号 POT/JP92/01022 (22) 国際出願日 1992年8月10日 (10.08.92)		(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.	
(30) 優先権データ 特願平3/246665 1991年8月30日 (30.08.91) JP		添付公開書類 国際調査報告書	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)			
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 中川 晃 (NAKAGAWA, Akira) [JP/JP] 平野宗彦 (HIRANO, Munehiko) [JP/JP] 立石哲郎 (TATEISHI, Tetsuro) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 伊東辰雄, 外 (ITO, Tatsuo et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目8番1号 虎ノ門電気ビル Tokyo, (JP)			

## (54) Title : ANTI-INFLAMMATORY ANALGESIC PLASTER

## (54) 発明の名称 消炎鎮痛貼付剤



## (57) Abstract

An anti-inflammatory analgesic plaster containing the following components as the essential ingredients: (a) a nonsteroidal anti-inflammatory analgesic comprising at least one member selected from the group consisting of ketoprofen, flurbiprofen, loxoprofen, ketorolac, and ester derivatives and salts thereof; (b) a solvent comprising both of a rosin ester derivative and *l*-menthol; (c) a styrene/isoprene/styrene block copolymer as the base polymer; (d) an emollient; and (e) a support made of polyester fabric.

(57) 要約

1. 下記の成分

(a) ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、ケトロラク、およびそのエステル誘導体または塩より選ばれる少なくとも一種である非ステロイド消炎鎮痛薬、

(b) ロジンエステル誘導体およびメーメントールを併用してなる溶解剤、

(c) ベースポリマーとしてスチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体、

(d) 軟化剤、

(e) ポリエステル布よりなる支持体、  
を必須成分とする消炎鎮痛貼付剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GA	ガボン	NL	オランダ
BE	ベルギー	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソヴィエト連邦
CS	チェッコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
CZ	チェッコ共和国	MC	モナコ	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	ML	マリ	US	米国
ES	スペイン	MN	モンゴル		

## 明 細 書

## 消炎鎮痛貼付剤

## 〔技術分野〕

本発明は、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、ケトロラク、およびそのエステル誘導体または塩より選ばれる少なくとも一種である非ステロイド消炎鎮痛薬と、溶解剤としてロジンエステル誘導体およびメントールを含有し、支持体にポリエステル布を用いた新規な治療用貼付剤に関する。

## 〔背景技術〕

非ステロイド消炎鎮痛薬の油性の粘着剤に含有させた、いわゆるテープ剤で治療に供しようとする試みが広くなされており、例えば特開昭59-227819号公報では非ステロイド消炎鎮痛薬を不織布とフィルムの複合支持体上のアクリル系感圧粘着剤に含有させ、投与しようとする試みが開示されている。特開昭60-139615号公報ではケトプロフェンをポリイソブチレン／パラフィン／ロジン変性グリセリンエステルよりなる粘着剤に含有させ、経皮吸収させる試みが開示されている。特開昭63-227524号公報では、フルルビプロフェンを油性基剤により投与しようとする試みが開示されている。特開昭64-40420号公

報では、カルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛薬を、油性基剤により投与しようとする試みが開示されている。

しかし、いずれの場合においても薬物の放出性、経皮吸収性がまだ十分でなく、さらに優れた製剤の出現が望まれている。

本発明の目的は、下記に示す点を大幅に改善した消炎鎮痛貼付剤を提供することを目的とする。

① 経皮吸収性の向上（基剤中での非ステロイド消炎鎮痛薬の溶解性、および放出性の向上）

② 薬物放出性の向上（非ステロイド消炎鎮痛薬の吸着がない支持体の選定）

③ 繰り返し貼付における皮膚かぶれ等の副作用の低減（安全な基剤の使用およびその配合比の確立による接着ではなく、粘着性の追求）

④ 治療の場においての簡便な使用性（屈曲部等への付着性を可能にした伸縮性の付与）

#### 〔発明の開示〕

本発明者らは、非ステロイド消炎鎮痛薬のなかでカルボン酸類に属するケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、ケトロラク、およびそのエステル誘導体または塩について上記目的を達成すべく鋭意検討を行った結果、下記の成分(a)～(e)が必須成分であるこ

とを特徴とする本発明の消炎鎮痛貼付剤を完成した。

すなわち、本発明は、

(a) ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、ケトロラク、およびそのエステル誘導体または塩より選ばれる少なくとも一種である非ステロイド消炎鎮痛薬、

(b) ロジンエステル誘導体およびメントールを併用してなる溶解剤、

(c) ベースポリマーとしてスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体、

(d) 軟化剤、

(e) ポリエステル布よりなる支持体、

を必須成分とする消炎鎮痛貼付剤にある。

本発明に用いられる支持体は、非ステロイド消炎鎮痛薬の放出に影響を与えないポリエステル布が選ばれる。そのなかでもPET（ポリエチレンテレフタレート）、またはPBT（ポリブチレンテレフタレート）よりなる布であることが好ましい。非ステロイド消炎鎮痛薬の放出性を良好にするためには、支持体と非ステロイド消炎鎮痛薬との相互作用がないこと、すなわち薬物吸着がないことが必須条件であり、本発明者らは種々の組成の支持体について検討した結果、支持体のポリマー組成はPETまたはPBTが最適であることを見出したのである。PETまたはPBTよりなる支持体を用いることに

よって、支持体への薬物吸着がなく、良好な放出性を示すことができる。

本発明の消炎鎮痛貼付剤は、屈曲部にも貼付できるように縦および横方向の50%伸長時応力の平均値が、 $0.3 \text{ kg/cm}$ 以下の伸縮性を付与させており、このことは簡便な使用性を可能にただけにとどまらず、皮膚の動きに追随することにより貼付時の摩擦、圧迫を減少させ副作用（皮膚かぶれ）をも低減できるものである。

本発明において、特に特徴とするところは、当業者において粘着付与樹脂として把握されているロジンエステル誘導体を $\beta$ -メントールと特定の割合で配合することにより、驚くべきことに非ステロイド消炎鎮痛薬の溶解剤として働くことを見い出したことにある。さらに非ステロイド消炎鎮痛薬の放出も大幅に向上することを見い出した。ここにおいて、非ステロイド消炎鎮痛薬を良好に溶解し放出させる配合割合としては、非ステロイド消炎鎮痛薬／ロジンエステル誘導体／ $\beta$ -メントールの配合重量比が、 $1.0 / 3.0 \sim 11.0 / 1.0 \sim 4.0$ の範囲が好ましく、この範囲において非ステロイド消炎鎮痛薬の良好な溶解性と放出性を示す。

ここでいうロジンエステル誘導体とは、各種ロジンをエステル化し、水添もしくは精製したものであり、エステルの種類によってメチルエステル、グリセリンエステル、ペンタエリスリトールエステル等があり、具体的に

はエステルガム A、A A - G、H、H P（商品名、荒川化学㈱製）、ハリエスター L、S、P（商品名、播磨化成㈱製）、スーパーエステル A - 75（商品名、荒川化学㈱製）、K E - 311（商品名、荒川化学㈱製）、ハーコリン D（商品名、ハーキュリーズ㈱製）、フォーラル 85、105（商品名、ハーキュリーズ㈱製）等である。

次に、本発明のベースポリマーとしては、皮膚安全性、薬物放出性、皮膚への付着性等を考慮して公知のものより適時選択できるが、非ステロイド消炎鎮痛薬の放出特性を考慮すると、特に極性の低いスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体が好ましい。具体的にはカリフレックス T R - 1107、T R - 1111、T R - 1112、T R - 1117（商品名、シェル化学㈱製）、ソルブレン 428（商品名、フィリップペトロリアル㈱製）等である。また、本発明では、上述のようにベースポリマーとしてスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体を用いるものであるが、他のポリマー、例えばポリイソブチレン等と併用して用いてもよい。

軟化剤はベースポリマーであるスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体を可塑化、軟化させ、皮膚への適度な付着性を維持させるものである。この軟化剤としては、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシック油、ラッカセイ油、オレフィン酸、流動パラフィン等が使用される。その配合比はスチレンーイソブレン



ースチレンブロック共重合体 100重量部に対して 150～350重量部が好ましい。

非ステロイド消炎鎮痛薬の配合量は特に限定はないが、治療に寄与する有効量の放出、利用率の点より 100～430  $\mu\text{g} / \text{cm}^2$  が好ましい。

そして、これらの非ステロイド消炎鎮痛薬、ロジンエステル誘導体、 $\beta$ -メントール、スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体および軟化剤の総量中の各成分の好ましい配合割合は、次の通りである。

非ステロイド消炎鎮痛薬	0.5～10.0重量%
ロジンエステル誘導体	5.0～70.0重量%
$\beta$ -メントール	0.5～15.0重量%
スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	5.0～40.0重量%
軟化剤	10.0～75.0重量%

また、本発明の消炎鎮痛貼付剤において、従来公知の無機充填剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、抗ヒスタミン剤、抗菌剤、香料等を必要に応じて配合することは、何ら制約を受けないことはもちろんである。

本発明の消炎鎮痛貼付剤は、従来の製造法によって容易に製造できるものであり、例えば、ニーダー、ミキサー等の混合機を用い、120～160℃でスチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体と軟化剤およびロジンエステル誘導体を加熱混合し、次いで非ステロイド消炎

鎮痛薬と $\beta$ -メントールを添加混合し、直接ポリエステル織布もしくは不織布に展延するか、あるいは一旦、離型処理の施された紙、もしくはフィルムに展延した後、所望の支持体を覆い、圧着転写させてもよい。

以上のようにして得られた本発明の消炎鎮痛貼付剤は、後述の実施例、試験例でも述べる如く、

- ① 経皮吸収性の向上、
  - ② 物放出性の向上、
  - ③ 繰り返し貼付における皮膚かぶれ等副作用の低減、
  - ④ 治療の場において簡便な使用性（屈曲部等への付着性を可能にした伸縮性の付与）、
- を併せ持った、まさに理想的な消炎鎮痛貼付剤となり、産業上非常に有用である。

#### 〔図面の簡単な説明〕

図１はヘアレスマウス皮膚透過試験結果を示すグラフである。

#### 〔発明を実施するための最良形態〕

以下、実施例、試験例等を挙げて本発明をより詳細に説明する。なお、実施例、比較例、参考例中、部とあるのはすべて重量部を意味する。

#### 実施例 1

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックス T R - 1107)	25.0部
流動パラフィン	68.0部
ロジンエステル誘導体	5.0部

(商品名：エステルガム A A - G)

l - メントール	1.5部
ケトプロフェン	0.5部

この処方では上記の製造法に従い貼付剤を作成した。すなわち、混合機としてニーダーを用い、120～160℃でスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体と軟化剤およびロジンエステル誘導体を加熱混合し、次いで非ステロイド消炎鎮痛薬（ケトプロフェン）とl - メントールを添加混合し、直接ポリエステル布（PET）に展延し、所望の大きさに切断した。

## 実施例 2

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックス T R - 1107)	20.0部
流動パラフィン	43.5部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	28.5部

(商品名：KE - 311)

l - メントール	3.0部
ケトプロフェン	3.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

実施例 3

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックス T R - 1107) 21.0部

流動パラフィン 63.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 8.0部

(商品名：K E - 311)

l-メントール 4.0部

ケトプロフェン 2.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

実施例 4

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックス T R - 1111) 30.0部

流動パラフィン 57.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 7.0部

(商品名：エステルガム H)

l-メントール 3.0部

ケトプロフェン 1.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

実施例 5

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックスTR-1111)	15.0部
ポリイソブチレン(エクソン化学㈱製)	5.0部
流動パラフィン	23.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	40.0部

(商品名：エステルガムH)

メントール	10.0部
ケトプロフェン	5.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例6

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックスTR-1112)	18.0部
流動パラフィン	54.5部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	16.5部

(商品名：フォーラル105)

メントール	6.0部
ケトプロフェンエチルエステル	3.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例7

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体

(商品名：ソルプレネ418)	28.0部
----------------	-------

ポリブテン	5.0部
流動パラフィン	57.7部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	5.0部

(商品名：K E - 311)

メントール	1.8部
フルルビプロフェン	0.5部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 8

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックス T R - 1107) 21.0部

流動パラフィン 66.8部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 8.0部

(商品名：K E - 311)

メントール 1.2部

フルルビプロフェン 1.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 9

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックス T R - 1107) 11.0部

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックス T R - 1111)	11.0部
流動パラフィン	44.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	20.0部

(商品名：エステルガム A A - G)

メントール	7.0部
フルルビプロフェン	5.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 10

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックス T R - 1107)	30.0部
流動パラフィン	56.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	8.0部

(商品名：K E - 311)

メントール	3.0部
ロキソプロフェン	1.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 11

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックス T R - 1111)	12.0部
流動パラフィン	26.0部

ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	40.0部

(商品名：エステルガムH)

メントール	12.0部
ロキソプロフェン	8.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例12

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名：カリフレックスTR-1112)	21.0部
流動パラフィン	50.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	20.5部

(商品名：エステルガムH)

メントール	3.5部
ロキソプロフェン	3.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例13

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名：カリフレックスTR-1111)	5.0部
流動パラフィン	11.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	65.0部



(商品名 : K E - 311)

メントール 10.0部

ロキソプロフェンナトリウム 7.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 14

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名 : カリフレックス T R - 1107) 20.0部

流動パラフィン 45.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 21.0部

(商品名 : エステルガム H)

メントール 9.0部

ロキソプロフェンナトリウム 3.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 15

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名 : カリフレックス T R - 1107) 22.0部

ポリイソブチレン (エクソン化学㈱製) 5.0部

流動パラフィン 52.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 10.0部

(商品名 : ハーコリン D)

ジ－メントール	7.0部
ロキソプロフェン	2.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例16

スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックスTR-1107)	20.0部
流動パラフィン	38.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	28.0部

(商品名：KE-311)

ジ－メントール	8.0部
ケトロラク	4.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例17

スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体

(商品名：カリフレックスTR-1107)	28.0部
流動パラフィン	57.5部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	9.0部

(商品名：エステルガムH)

ジ－メントール	2.5部
ケトロラク	1.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 18

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	
（商品名：カリフレックス TR-1112）	21.0部
流動パラフィン	59.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	10.0部
（商品名：エステルガム H）	
メントール	6.0部
ケトロラクトロメタミン	2.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 19

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	
（商品名：カリフレックス TR-1111）	33.0部
流動パラフィン	58.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	5.0部
（商品名：フォーラル 105）	
メントール	1.5部
ケトロラク	0.5部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

実施例 20

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体

(商品名: カリフレックス TR-1111) 20.0部

ポリイソブチレン (エクソン化学製) 5.0部

流動パラフィン 58.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 10.0部

(商品名: KE-311)

メントール 3.0部

ケトプロフェン 2.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を  
作成した。

実施例 21

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体

(商品名: カリフレックス TR-1111) 15.0部

ポリイソブチレン (エクソン化学製) 14.0部

流動パラフィン 36.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 25.0部

(商品名: KE-311)

メントール 5.0部

ケトプロフェン 3.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を  
作成した。

実施例 22

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	
（商品名：カリフレックス TR-1111）	22.0部
ポリイソブチレン（エクソン化学㈱製）	8.0部
流動パラフィン	50.0部
ブチルヒドロキシトルエン	1.0部
ロジンエステル誘導体	14.0部
（商品名：KE-311）	
メーメントール	3.0部
ケトロラク	2.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

実施例 23

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	
（商品名：カリフレックス TR-1111）	15.0部
ポリイソブチレン（エクソン化学㈱製）	12.0部
流動パラフィン	25.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	38.0部
（商品名：KE-311）	
メーメントール	4.0部
ケトロラク	4.0部

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

比較例 1

ロジンエステル誘導体（エステルガム H）を配合しない以外は、実施例 4 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例 2

メーメントールを配合しない以外は、実施例 4 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例 3

ロジンエステル誘導体（K E - 311）を配合しない以外は、実施例 8 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例 4

メーメントールを配合しない以外は、実施例 8 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例 5

ロジンエステル誘導体（K E - 311）を配合しない以外は、実施例 10 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例 6

メーメントールを配合しない以外は、実施例 10 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例 7

ロジンエステル誘導体（エステルガム H）を配合しない以外は、実施例 17 と全く同様の配合および製造法で貼

付剤を製造した。

#### 比較例 8

ｾｰメントｰﾙを配合しない以外は、実施例 17 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

#### 比較例 9

支持体をポリエステル布 (PET 布) からポリウレタン布に変えた以外は、実施例 4 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

#### 比較例 10

支持体をポリエステル布 (PET 布) からポリウレタン布に変えた以外は、実施例 8 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

#### 比較例 11

支持体をポリエステル布 (PET 布) からポリウレタン布に変えた以外は、実施例 10 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

#### 比較例 12

支持体をポリエステル布 (PET 布) からポリウレタン布に変えた以外は、実施例 17 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

#### 比較例 13

支持体をポリエステル布 (PET 布) から PVC フィルムに変えた以外は、実施例 4 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例 14

支持体をポリエステル布（P E T 布）から P V C フィルムに変えた以外は、実施例 8 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例 15

支持体をポリエステル布（P E T 布）から P V C フィルムに変えた以外は、実施例 10 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例 16

支持体をポリエステル布（P E T 布）から P V C フィルムに変えた以外は、実施例 17 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

参考例 1

アクリル系粘着剤ニッセツ P E - 300 （商品名、日本カーバイド工業㈱製）固形分 96 部に対しケトプロフェン 4 部を添加混合し、離型処理の施されたポリエステルフィルムに展延後、ポリエステル布を覆い圧着転写し、所望の大きさに切断し貼付剤を製造した。

参考例 2

ケトプロフェンをフルルビプロフェンに変えた以外は、参考例 1 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

参考例 3

ケトプロフェンをロキソプロフェンに変えた以外は、



参考例 1 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

#### 参考例 4

ケトプロフェンをケトロラクに変えた以外は、参考例 1 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

#### 試験例 1 (溶解安定性試験)

実施例 4、8、10、17 および比較例 1～8 を用い、5℃、1ヶ月保存の安定性試験を行った。その結果を表 1 に示す。

表 1

例	5℃、1ヶ月	状 態
実施例 4	◎	異常なし
実施例 8	◎	異常なし
実施例 10	◎	異常なし
実施例 17	◎	異常なし
比較例 1	×	結晶化
比較例 2	×	結晶化
比較例 3	×	結晶化
比較例 4	×	結晶化
比較例 5	×	結晶化
比較例 6	×	結晶化
比較例 7	×	結晶化
比較例 8	×	結晶化

試験例 2 (薬物放出試験 1)

実施例 4、8、10、17および比較例 1～8を用い水中への薬物の放出試験を行い、貼付剤中からの薬物放出率を求めた。その結果を表 2 に示す。

表 2

例	4時間後の薬物放出率 (%)
実施例 4	53.10 ± 2.89
実施例 8	46.77 ± 3.14
実施例 10	48.82 ± 2.55
実施例 17	40.92 ± 3.66
比較例 1	21.60 ± 1.07
比較例 2	27.72 ± 2.32
比較例 3	24.13 ± 1.98
比較例 4	26.95 ± 1.91
比較例 5	19.97 ± 1.84
比較例 6	25.98 ± 2.83
比較例 7	20.12 ± 2.80
比較例 8	19.92 ± 2.66

表 1～2 の結果から明らかな如く、本発明ではロジンエステル誘導体およびレメントールの併用による配合が必須であることが判明した。

試験例 3 (薬物放出試験 2)

比較例 9 ～ 12 を用い、試験例 2 と同様の水中への薬物の放出試験を行い、貼付剤中からの薬物放出率を求めた。その結果を表 3 に示す。また、比較のため、試験例 2 で得られた実施例 4、8、10、17 の結果も併せて表 3 に示す。

表 3

例	4 時間後の薬物放出率 (%)
実施例 4	$53.10 \pm 2.89$
実施例 8	$46.77 \pm 3.14$
実施例 10	$48.82 \pm 2.55$
実施例 17	$40.92 \pm 3.66$
比較例 9	$15.21 \pm 2.00$
比較例 10	$13.19 \pm 0.98$
比較例 11	$13.57 \pm 1.69$
比較例 12	$19.26 \pm 2.94$

表 3 の結果から明らかなように、支持体にポリエステル布 (PET 布) を用いた場合は、明らかに薬物放出性に優れることが判明した。なお、ポリエステル布として PBT 布を用いた場合も同様な結果であった。

#### 試験例 4 (ヘアレスマウス皮膚透過試験)

実施例 4、8、10、17 および参考例 1 ～ 4 を用い、ヘアレスマウス皮膚透過試験を行った。その結果を図 1 に

示す。

図 1 に示されるように、実施例 4、8、10、17は参考例 1～4 との比較において、明らかに薬物放出率、利用率（皮膚透過率）に優れることが判明した。

#### 試験例 5（貼付試験）

実施例 4 および比較例 13を用い、30名の健康男子の肘へ 8時間貼付した。その結果を表 4 に示す。

表 4

例	付 着 性	フィット感
実施例 4	◎	◎
比較例 13	×	×

◎：良好      ×：不良

なお、実施例 8、10、17および比較例 14～16についても同様の試験を行った。その結果、実施例 8、10、17は実施例 4 とほぼ同様の結果が得られ、比較例 14～16は比較例 13とほぼ同様の結果が得られた。

#### 試験例 6（皮膚安全性試験）

実施例 2、4、比較例 10、参考例 1 および日局絆創膏を用いて、30名の健康成人男子の上背部に 1日 8時間貼付し、これを 7日間続けた。その結果を表 5 に示す。なお、判定基準は下記の通りである。

±：微弱な発赤

＋：明瞭な発赤

＋＋：重篤なかぶれ

表 5

例	判定（人）			陽性率（％）	
	++	+	±	＋以上	±以上
実施例 2	0	0	1	0	3.3
実施例 4	0	0	2	0	6.7
比較例 10	0	2	3	6.7	16.7
参考例 1	1	3	6	13.3	33.3
日局絆創膏	2	4	6	20.0	40.0

表 4 ～ 5 の結果から明らかなように、本発明の消炎鎮痛貼付剤は簡便な使用性に優れ、かつ非常に安全な貼付剤である。

〔産業上の利用性〕

以上説明したように、本発明では、非ステロイド消炎鎮痛薬の溶解性および放出性を向上させたことにより、高い薬効発現性が可能となり、さらに著しく皮膚かぶれも低減させ、簡便な使用性を併せ持った消炎鎮痛貼付剤となり、産業上非常に有用である。

## 請求の範囲

### 1. 下記の成分

(a) ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、ケトロラク、およびそのエステル誘導体または塩より選ばれる少なくとも一種である非ステロイド消炎鎮痛薬、

(b) ロジンエステル誘導体および $\beta$ -メントールを併用してなる溶解剤、

(c) ベースポリマーとしてスチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体、

(d) 軟化剤、

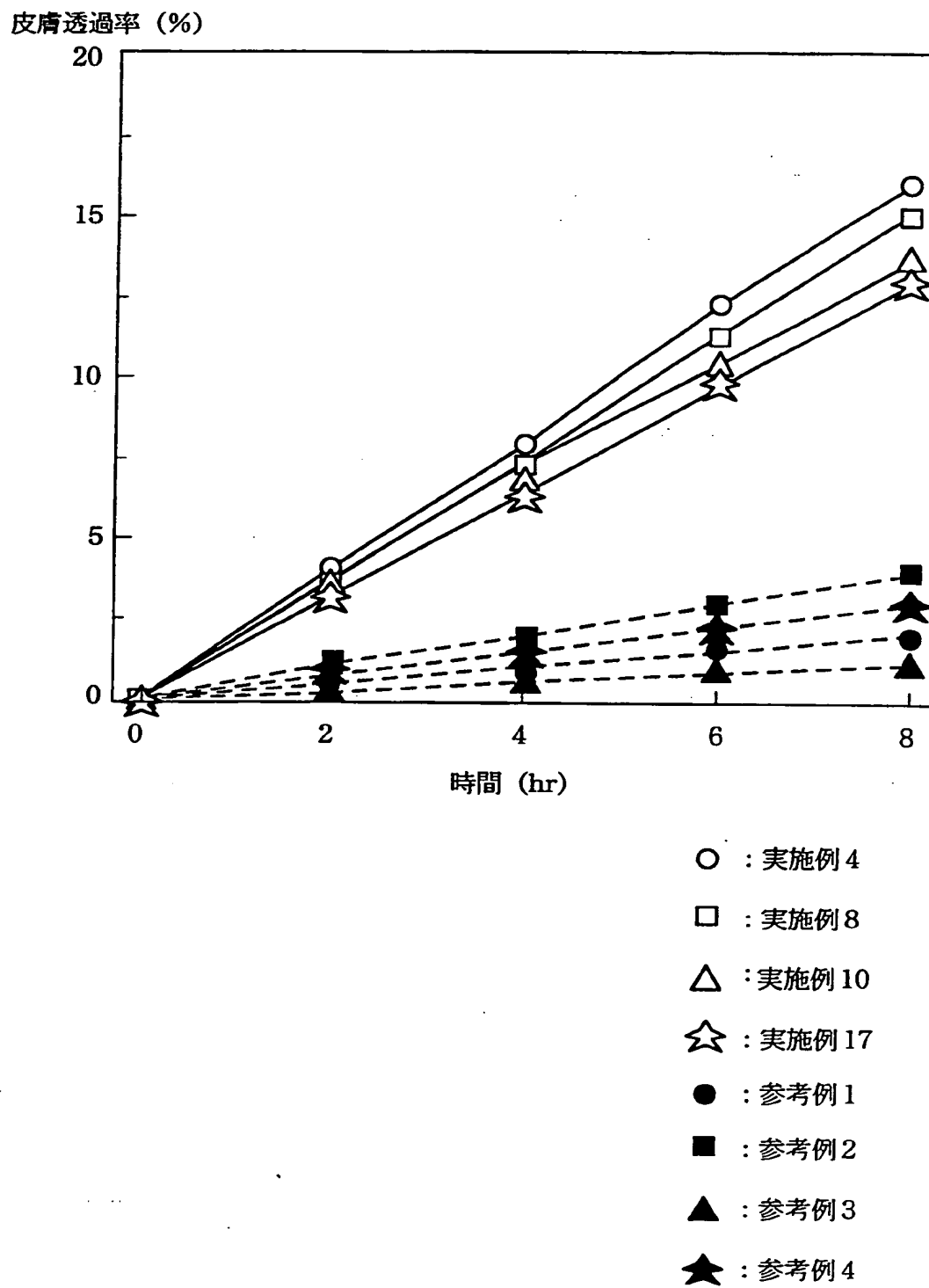
(e) ポリエステル布よりなる支持体、  
を必須成分とする消炎鎮痛貼付剤。

2. 前記非ステロイド消炎鎮痛薬、ロジンエステル誘導体、 $\beta$ -メントール、スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体および軟化剤の総量中の各成分の配合割合が、非ステロイド消炎鎮痛薬 0.5～10.0重量%、ロジンエステル誘導体 5.0～70.0重量%、 $\beta$ -メントール 0.5～15.0重量%、スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 5.0～40.0重量%、軟化剤 10.0～75.0重量%である請求項1に記載の消炎鎮痛貼付剤。

3. 前記非ステロイド消炎鎮痛薬、ロジンエステル誘導体、 $\beta$ -メントールの配合重量比が 1.0 : 3.0～11.0 :

1.0～ 4.0である請求項 1 または 2 に記載の消炎鎮痛貼  
付剤。

図 1





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01022

<b>I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl <sup>5</sup> A61K31/19, A61K31/215, A61K9/70		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K31/19, A61K31/215, A61K9/70	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
Y	JP, A, 63-246327 (Teikoku Seiyaku K.K.), October 13, 1988 (13. 10. 88), & EP, A, 285181 & US, A, 4963361	1-3
Y	JP, A, 64-40420 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Ltd.), February 10, 1989 (10. 02. 89), (Family: none)	1-3
Y	JP, A, 60-152413 (American Home Products Corp.), August 10, 1985 (10. 08. 85), & EP, A, 147146 & US, A, 4931283	1-3
Y	JP, A, 59-227819 (Nitto Denko K.K.), December 21, 1984 (21. 12. 84), (Family: none)	1-3
Y	JP, A, 56-20515 (Suzuki Nippondo K.K.), February 26, 1981 (26. 02. 81), (Family: none)	1-3
<p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
October 5, 1992 (05. 10. 92)	October 27, 1992 (27. 10. 92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

Y	JP, A, 55-133310 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Ltd.), October 17, 1980 (17. 10. 80), DE, A, 3007368 & GB, A, 2045618 & FR, A, 2452935 & US, A, 4455146	1-3
---	--	-----

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers ..... because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers ..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers ..... because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl<sup>5</sup></b> <b>A61K31/19. A61K31/215. A61K9/70</b>		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
<b>IPC</b>	<b>A61K31/19. A61K31/215. A61K9/70</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	JP. A. 63-246327 (帝國製薬株式会社) , 13. 10月. 1988 (13. 10. 88) , &EP. A. 285181&US. A. 4963361	1-3
Y	JP. A. 64-40420 (久光製薬株式会社) , 10. 2月. 1989 (10. 02. 89) . (ファミリーなし)	1-3
Y	JP. A. 60-152413 (アメリカン・ホーム・プロダクツ・ コーポレーション) , 10. 8月. 1985 (10. 08. 85) , &EP. A. 147146&US. A. 4931283	1-3
Y	JP. A. 59-227819 (日東電工株式会社) , 21. 12月. 1984 (21. 12. 84) . (ファミリーなし)	1-3
Y	JP. A. 56-20515 (株式会社 鈴木日本堂) ,	1-3
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
<b>05. 10. 92</b>	<b>27.10.92</b>	
国際調査機関	権限のある職員	
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	<b>4 C 8 4 1 3</b>
	<b>穴 吹 智 子</b>	

## 第2ページから続く情報

Y	<p>(皿欄の続き)</p> <p>26. 2月. 1981 (26. 02. 81) , (ファミリーなし)</p> <p>JP, A. 55-133310 (久光製薬株式会社) ,</p> <p>17. 10月. 1980 (17. 10. 80) ,</p> <p>DE, A. 3007368 &amp; GB, A. 2045618</p> <p>&amp; FR, A. 2452935 &amp; US, A. 4455146</p>	1 - 3
---	--	-------

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。